

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861530

研究課題名(和文) 声のアンチエイジング：声の老化のメカニズムの解明と治療・予防戦略の確立

研究課題名(英文) Anti-aging of voice: investigation of mechanism, treatment, and prevention of vocal aging

研究代表者

山内 彰人 (Yamauchi, Akihito)

東京大学・医学部附属病院・登録研究医

研究者番号：90612507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、高齢化社会を背景に増加している「老化による音声障害(老人性喉頭)」の病態解明と治療・予防戦略を確立がテーマである。まず老人性喉頭例と健常高齢者を対象にした臨床研究によって、知見の乏しかった臨床データの特徴と健常者との違いを明らかにした。更に、ラットを用いた基礎研究を行い、代表的なアンチエイジング法であるカロリー制限が、声の老化の予防・治療に有効である可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed at the investigation of clinical profile of presbyphonia, a recently-increasing laryngeal pathology, and the establishment of therapeutic or preventive measures toward presbyphonia. First, the clinical characteristics of patients with presbyphonia in comparison with vocally healthy subjects were clarified through clinical research. Second, the impact of calorie restriction, a representative measure of anti-aging, on vocal folds was investigated through basic research using male rats, the preliminary results of which showed that calorie restriction might have beneficial influence on vocal folds.

研究分野：音声

キーワード：アンチエイジング 音声 老化 カロリー制限

1. 研究開始当初の背景

声の老化による音声障害（老人性喉頭）は、世界規模の高齢化社会を背景に近年急速に増大しており、声の老化によるコミュニケーション障害は QOL 低下・社会的活動性の低下を招き、社会的損失を生む。しかし、声の老化に関する研究は世界的にも遅れており、その病態・治療・予防に関する知見は乏しい状況にある。

2. 研究の目的

本研究では、このような背景を踏まえて、健常者・老人性喉頭例から高速度デジタル撮像を含む各種臨床データを測定し、健常者と老人性喉頭例の特徴の違いを分析する臨床研究を行った。

更に、声の老化に対する基礎研究として、抗加齢医学の領域で有益性が実証されているアンチエイジング法である「カロリー制限」をラットに対して負荷し、喉頭に生じる影響について検討を行った。

3. 研究の方法

臨床研究：

健常者 46 例と老人性喉頭 128 例に関する背景データ、聴覚印象データ、空気力学的データ、音響学的データ、ビデオストロボスコープや高速度デジタル撮像による声帯振動データを比較した。また、代表的な治療的介入であるアテロコラーゲンを用いた声帯内注入術の治療効果について検討した。

基礎研究：

8 週齢の雄の Sprague Dawley ラット (N=24) を各 6 匹の 4 群に分け、それぞれに栄養負荷（35%のカロリー制限を 1 か月負荷した群、カロリー制限を 3 ヶ月負荷した群、通常の餌を 1 か月負荷した群、通常の餌を 3 ヶ月負荷した群）を与えた。カロリー制限に際しては、蛋白質などのカロリー以外の要素は制限しない特殊なエサを用いた。また、栄養負荷と同時に、左声帯の粘膜固有層と筋層に物理的障害を加えて、障害側(左)と健常側(右)を比較し、障害への応答の差を評価した。栄養負荷後に喉頭を採取し、前額断のパラフィン切片を作成して HE 染色・Alcian blue 染色、Elastica von Gieson 染色で組織学的に評価を行った。

4. 研究成果

臨床研究：

老人性喉頭例では VHI-10・VRQOL が高値であった。健常者と比較して、老人性喉頭は、

GRBAS の全てのスケールが有意に高く、MPT 高値・MFR 低値・APQ 高値・PPQ 高値・HNR 低値と、空気力学的・音響学的パラメーターが有意に不良であった。ストロボスコープでは、声門上過緊張・左右位相差・前方先行前後位相差・声門間隙が高頻度に見られた。高速度デジタル撮像では、健常者に比較して老人性喉頭で open quotient が高く、speed index が低く、左右位相差が有意に高度であった。

多変量解析の結果、背景因子の中で全身疾患の既往・声の濫用・咽喉頭酸逆流症が老人性喉頭に有意なリスク因子であった。また、単変量解析では喫煙・飲酒も有意であり、これらもリスク因子の候補と考えられた。

アテロコラーゲンによる声帯内注入術を行った老人性喉頭例においては、VHI-10・VRQOL・MFR に有意な改善を認めたが、MPT・音響学的パラメーターに関しては有意な改善は得られなかった。

基礎研究：

「カロリー制限の影響」カロリー制限群では、コントロール群と比較して 1 か月で 25%、3 ヶ月で 30%の体重減少を認め、適切な栄養負荷が行われた。

カロリー制限によって粘膜固有層面積は有意に増大し(1.7 倍)、有意ではないがヒアルロン酸面積は増加傾向を示した(1.6 倍)。また、カロリー制限群で筋面積はわずかに減少したが(0.9 倍)、再生線維数に有意な増加を認めた(2.1 倍)。

「声帯傷害の影響」声帯傷害により、粘膜固有層面積(0.7 倍)とヒアルロン酸面積(0.4 倍)の有意な減少を認めた。一方、筋面積はわずかに増加し(1.1 倍)、再生線維数が有意に増加した(5.7 倍)。

「カロリー制限による声帯傷害への影響」障害側を比較すると、カロリー制限群においては、障害後の粘膜固有層面積が保たれる傾向にあり(1.8 倍)、障害後のヒアルロン酸面積は有意に増大した(2.9 倍)。一方、筋層においては、両群に差は認めなかった。

結果の総括と考察：

「臨床研究」

老人性喉頭では健常者と比較して多様な音響学的異常を認めたが、加齢に伴う筋層の変化(筋萎縮・ミオシン重鎖などの筋繊維の組成変化)に伴う声門閉鎖不全や粘膜固有層の変化(ヒアルロン酸の減少・1 型および 3 型コラーゲンの増加)・喉頭調節の障害・呼吸調節障害などの複合的な障害が要因と推察された。

障害老人性喉頭例の治療として、アテロコラーゲンによる声帯内注入術では自覚的改善・空気力学的改善は認められたが、音響学的改

善は得られなかった。その理由として、声帯内注入術は筋層の容量増加のみを行い、粘膜固有層の変化・筋力低下・喉頭調節障害・呼吸障害が変わらず残るからであると考えられる。粘膜固有層への注入術・音声訓練・呼吸訓練などの包括的治療の模索が今後重要であると考えられる。

また、予防医学の観点からは本研究で判明したリスク因子を除去することが重要と考えられる。

「基礎研究」

カロリー制限によって粘膜固有層は増大し、声帯傷害後の回復が改善していたことから、カロリー制限は声帯の粘膜固有層に対しては有益性が高いと考えられる。また、筋層においても再生能が亢進しており、カロリー制限が有益である可能性がある。

本研究の結果は予備研究段階であり、今後はタンパク質 level・RNA・DNA レベルでの変化を検証するために、免疫組織学的・分子生物学的評価の追加が必要と考えられる。また、今回は若年ラットでの短期モデルでの実験であるため、今後は長期栄養負荷モデル・高齢ラットに対する短期栄養負荷モデルなどで同様の結果が得られるかを確認して普遍性を実証する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Yamauchi, A., Imagawa, H., Sakakibara, K-I., Yokonishi, H., Nito, T., Yamasoba, T., Tayama, N. Characteristics of Vocal Fold Vibrations in Vocally Healthy Subjects: Analysis with Multi-line Kymography. J Speech Lang Hear Res. 57:S648-657, 2014. 査読あり

Yamauchi, A., Imagawa, H., Sakakibara, K-I., Yokonishi, H., Ueha R., Nito, T., Yamasoba, T., Tayama, N. Vocal Fold Atrophy in a Japanese Tertiary Medical Institute: Status Quo of the Most Aged Country. J Voice. 28, 231-236, 2014. 査読あり

Yamauchi A., Yokonishi H, Imagawa H, Sakakibara KI, Nito T, Tayama N, Yamasoba T. Age- and Gender-Related Difference of Vocal Fold Vibration and Glottal Configuration in Normal Speakers: Analysis With Glottal Area Waveform. J Voice. 2014 Sep;28(5):525-31. 査読あり

Yamauchi, A., Imagawa, H., Sakakibara, K-I., Yokonishi, H., Nito, T., Yamasoba, T., Tayama, N. Quantitative analysis of digital videokymography: a preliminary study on age- and gender-related difference of vocal fold vibration in normal speakers. J Voice. 2015 Jan;29(1):109-19. 査読あり

Yamauchi, A., Imagawa, H., Sakakibara, K-I., Yokonishi, H., Nito, T., Yamasoba, T., Tayama, N. Vocal fold vibration in vocal fold atrophy: quantitative analysis with high-speed digital imaging. J Voice. 2015 [E-pub ahead of print]. 査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

山内彰人, 二藤隆春, 山岨達也. 声帯萎縮に対する声帯内注入術の治療効果: 年齢・性別に関する比較. 第 34 回東日本音声外科研究会: 2013.4.20. 東京.

山内彰人, 二藤隆春, 山岨達也. 声帯萎縮に対する声帯内注入術の治療効果: 年齢・性別に関する比較. 第 13 回抗加齢医学会: 2013.6.28-30. 横浜.

Akihito Yamauchi, Hiroshi Imagawa, Hisayuki Yokonishi, Rumi Ueha, Ken-Ichi Sakakibara, Niro Tayama, Tatsuya Yamasoba. Vocal fold atrophy patients in a Japanese tertiary medical institute: demographics and treatment. 10th Pan-European Voice Conference: 2013.8.21-24:Prague, Czech.

Akihito Yamauchi, Hiroshi Imagawa, Hisayuki Yokonishi, Rumi Ueha, Takaharu Nito, Ken-Ichi Sakakibara, Niro Tayama, Tatsuya Yamasoba. Qualitative and quantitative assessment of high-speed digital imaging with combined analysis method. The 9th International Conference on Voice Physiology and Biomechanics 2014.4.21-3 Salt Lake City, US.

山内彰人, 今川博, 横西久幸, 上羽瑠美, 二藤隆春, 榊原健一, 田山二郎, 山岨達也. 高速デジタル撮像を用いた声帯振動の標準的評価法の提案. 第 115 回日本耳鼻咽喉科科学会. 2014.5.14-17, 福岡.

〔図書〕(計 1 件)

山内彰人. 老人性音声障害. 子どもを診る高齢者を診る耳鼻咽喉科外来臨床マニュアル. ENT 臨床フロンティア. 中山書店. 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山内 彰人 (Yamauchi Akihito)
東京大学・医学部附属病院・登録研究医
研究者番号：90612507

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし